Nicht im Buchhandel.

13

Honda

Abdruck

aus dem

CENTRALBLATT

für

Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie.

Herausgegeben von
Prof. Dr. E. Ziegler
in Freiburg i. Br.

Redigirt von
Prof. Dr. C. v. Kahlden
in Freiburg i. Br.

XIII. Band. 1902.

Verlag von **Gustav Fischer** in Jena.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

Centralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie.

Herausgegeben von
Prof. Dr. E. Ziegler
in Freiburg i. Br.

Redigirt von
Prof. Dr. C. v. Kahlden
in Freiburg i. Br.

Preis für den Jahrgang 24 Mark.

Das *Centralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie* erscheint seit dem 1. Januar 1890, und zwar in dem Umfange von mindestens 65 Bogen jährlich. Das Blatt ist gegründet worden, um eine möglichst vollständige Uebersicht der immer gewaltiger anwachsenden Arbeit auf dem Gebiete der wissenschaftlichen Medicin, insbesondere jenes Teils derselben, welcher in das Bereich der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie gehört, zu geben.

Es fehlte bisher ein Organ, welches alles Wissenswerte aus dem Gebiete der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie ohne Rücksicht, ob dasselbe augenblicklich gerade Gegenstand lebhafter Erörterung ist, zusammenstellt und auf diese Weise ein Werk bildet, das ein vollständiges Bild der wissenschaftlichen Forschung bietet. Es war dabei, trotz der gleichmässigen Berücksichtigung aller Arbeitsgebiete, geboten, in der Gruppierung des Materials und in der Art der Berichterstattung auf die besondere Arbeitsrichtung einzelner Zeitabschnitte besondere Rücksicht zu nehmen und Fragen, welchen sich eine grosse Zahl von Forschern in einer gegebenen Zeit zuwendet, durch zusammenfassende Referate ins richtige Licht zu rücken. Ferner musste auch die Möglichkeit gegeben sein, durch Aufnahme kurzer Originalmitteilungen wichtige neue Beobachtungen rasch zur Kenntniss des ärztlichen Publikums zu bringen.

In welcher Weise das »Centralblatt für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie« die ihm zufallende Aufgabe zu lösen sucht, geht aus der nachfolgenden Inhaltsübersicht hervor.

Das Blatt enthält:

1) Originalmitteilungen und Mitteilungen über neue Untersuchungen.

2) Zusammenfassende Uebersichten. Diese Uebersichten haben den Zweck, von Zeit zu Zeit ein möglichst getreues Bild der historischen Entwickelung unserer Kenntnisse über bestimmte pathologische Vorgänge zu geben und zugleich die in Discussion stehenden Fragen genau zu präcisieren.

3) Referate. Es ist die Aufgabe derselben, den Inhalt aller diesbezüglichen, im In- und Auslande selbständig oder in Zeitschriften erscheinenden Arbeiten allgemein pathologischen oder pathologisch-anatomischen Inhalts in knapper, aber streng wissenschaftlicher Form wiederzugeben, sowie auch diejenigen Veröffentlichungen aus dem Gebiete der gerichtlichen Medicin und Thiermedicin zu berücksichtigen, welche für die pathologische Anatomie und allgemeine Pathologie von Interesse und Wichtigkeit sind. Objectivität ist streng gewahrt, sachliche Kritik jedoch nicht ausgeschlossen. Sämmtliche Referate sind mit der Namensunterschrift des Referenten versehen.

4) Systematisch geordnete Uebersichten über die neueste allgemein pathologische und pathologisch-anatomische Litteratur aller Länder; dieselben geben einen möglichst vollständigen Ueberblick über alle Leistungen der letzten Wochen.

5) Berichte über Untersuchungs- und Färbungsmethoden, Instrumente etc.

6) Berichte über die in das Gebiet der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie einschlagenden Vorträge und Verhandlungen auf Versammlungen und Kongressen. Ebenso wird über die Sitzungen der grösseren wissenschaftlichen Vereine des In- und Auslandes, soweit sie Fragen der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie behandeln, regelmässig berichtet.

Abdruck aus dem
Centralblatt für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie.
Herausgegeben von Prof. Dr. E. Ziegler in Freiburg i. B.
Redigirt von Prof. Dr. C. v. Kahlden in Freiburg i. B.
Verlag von Gustav Fischer in Jena.
XIII. Band, No. 8/9, 1902.

Ueber Aufbau und Wachsthum des Carcinoms in Bezug auf die Metastase.

Von Dr. **T. Honda,**
Generalarzt aus Tokyo.

(Aus der pathologisch-anatomischen Anstalt des Krankenhauses im Friedrichshain.
Prosector: Professor von Hansemann.)

Die in einer umfangreichen Literatur über den Aufbau und das Wachsthum des Carcinoms niedergelegten Anschauungen stimmen bis jetzt noch nicht vollständig überein. Der Grund dafür liegt wohl darin, dass man erstens Aufbau resp. Wachsthum des Carcinoms unter dem Mikroskop sich schwer körperlich klar vorzustellen vermag und zweitens dass Niemand das Carcinom mikroskopisch wachsen sehen kann, d. h. fast alle Angaben hierüber sind in der That Vermuthungen und Vorstellungen auf Grund der Beobachtung fixer Objecte.

Bezüglich unseres Themas möchte ich zunächst einige wichtige Angaben aus der Literatur kurz vorausschicken.

Nach der älteren Auffassung ist die sogenannte Carcinomalveole eine allseitig abgeschlossene Höhle im Bindegewebe, d. h. das Bindegewebe umschliesst ringsum die im Durchschnitt zum Vorschein kommende Parenchyminsel, welche selbst in übertragenem Sinne auch als Alveole bezeichnet wird. Die Fortschritte der pathologisch-histologischen Technik lehrten aber bald, dass die erwähnten, scheinbar abgeschlossenen Parenchyminseln meistens nicht einzelne Herde, sondern in Wirklichkeit eine zusammenhängende Masse darstellen. Dies hat schon Thiersch für das Hautcarcinom und später Hauser für das Magen- und Dickdarmcarcinom bewiesen, doch halten einige Autoren noch heutzutage daran fest, dass es entweder neben dem überall zusammenhängenden, reticulären Carcinom noch ein allseitig abgeschlossenes gebe, oder dass das echte Carcinom stets discontinuirlich wachse.

Hauser beschäftigt sich ausführlich mit der Histogenese des Cylinderzellencarcinoms des Magens und Dickdarms, und er betont mit Recht, dass die epithelialen Wucherungen des Carcinoms nicht in allseitig von Bindegewebe abgeschlossenen Alveolen, sondern in einem das Gewebe in continuirlichem Zusammenhang durchsetzenden Kanalsystem resp. Netzwerk liegen. Das Netzwerk soll nach ihm zum Theil durch die präformirten normalen Lymphbahnen- oder Bindegewebsspalträume, zum Theil durch die das Bindegewebe auseinanderdrängenden Epithelschläuche erst neugebildet werden. Daher sind die scheinbar abgeschlossenen, von der epithelialen Neubildung ausgefüllten Alveolen nichts als der Ausdruck von Durchschnitten durch die einzelnen Verzweigungen des Netzwerks bezw. Kanalsystems[1]). Ferner behauptet Hauser, dass die erste Anlage des grösseren Krebsherdes in vielen Fällen aus multiplen, aber dicht gedrängt liegenden mikroskopisch kleinen primären Erkrankungsherden hervorgehe[2]).

Um den angeführten continuirlichen Zusammenhang der krebsig entarteten Schleimhautdrüsen mit den bereits in die tiefsten Gewebsschichten vorgedrungenen Wucherungen, sowie die zusammenhängende netzförmige Anordnung der letzteren beim Magen- und Dickdarmcarcinom nachzuweisen, hat Hauser zuerst das Plattenmodellirungsverfahren nach Born angewandt. Dieselben Verhältnisse hat er auch in seinem Original graphisch dargestellt; aber bei der letzteren Darstellungsmethode erreicht man, wie Hauser selbst betont, nicht entfernt jene Uebersichtlichkeit, wie sie ein Plattenmodell gewährt[3]).

Diese äusserst werthvolle Plattenmodellirungsmethode wurde indessen seitens der Pathologen lange Zeit nicht angewandt. Es erklärt sich dies daraus, dass die Methode, wie man allgemein sagt, in erster Linie recht mühsam und zeitraubend und zweitens die Auswahl des geeigneten Geschwulststückes äusserst schwierig ist.

Petersen ist es, welcher die Methode jüngst wieder zur weiteren Anwendung angeregt hat. Er hielt auf der Naturforscherversammlung zu Aachen einen Vortrag über den Aufbau des Carcinoms und demonstrirte 2 fertige Wachsmodelle der Hautcarcinome, die er gemeinschaftlich mit Liebert nach der Born'schen Methode hergestellt hatte, mit den zugehörigen Photographieen der Schnittbilder. Dabei empfahl er die weitere

---

1) Hauser, Das Cylinderepithelcarcinom des Magens und Dickdarms, S. 65.
2) l. c. S. 89.
3) l. c. S. 67.

Anwendung der Methode auf das Studium der Carcinome aus dem Grunde, weil dieselbe ausserordentlich instructive Unterrichtsmodelle liefere und zur Lösung noch strittiger Fragen der Morphologie und Histogenese der Carcinome beizutragen vermöge. Petersen selbst kommt zunächst bezüglich der Hautcarcinome zu folgenden Schlüssen:

1) „Die von je einem Centrum ausgehenden Epithelmassen des Carcinoms bilden meist einen einheitlichen Stamm, der nach allen Seiten hin Aeste, Zapfen und Kolben entsendet. Die sogenannten „Krebsalveolen" sind in ihrer grossen Mehrzahl die Querschnittte dieser Ausläufer. Abgeschlossene Alveolen, d. h. rings von Bindegewebe umgebene echte Epithelinseln sind sehr selten; es giebt sicher Carcinome, in denen sie überhaupt fehlen."

„Die Discontinuität des Epithelwachsthums gehört also nicht unbedingt zum Begriff des Carcinoms."

2) „Mit Rücksicht auf den Ausgangspunkt der Carcinome lassen sich 2 Formen unterscheiden."

a) „Das unicentrische Carcinom; . . . ."

b) „Das multicentrische Carcinom; . . . ."

„Die Trennung dieser beiden Carcinomformen, die sich rein mikroskopisch nur schwer durchführen lässt, kann durch das Plattenmodellirverfahren leicht gelingen."

3) „Der sichere Nachweis multicentrischer Carinome ist eine weitere starke Stütze für die Annahme, dass der erste Beginn des Carcinoms im Epithel und nicht im Bindegewebe zu suchen ist" [1]).

Petersen hielt auf dem 30. Congress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie wiederum einen Vortrag über Aufbau, Wachsthum und Histogenese der Hautcarcinome. Dabei demonstrirte er 4 fertige Wachsmodelle der Hautkrebse, und auf Grund dieser plastischen Darstellung fügt er ausser den erwähnten Schlüssen noch zwei Punkte hinzu, nämlich:

4) „Zum Studium der Histogenese sind neben kleinen, beginnenden Carcinomen auch die Randpartieen grösserer Tumoren geeignet, vorausgesetzt, dass sich einwandfrei, am besten durch das Plattenmodell, die Unabhängigkeit der carcinomatösen Randwucherungen von dem Haupttumor nachweisen lässt."

5) „Das Studium solcher selbständiger Randwucherungen liefert den zwingenden Beweis, dass das Epithel primär, ohne vorhergehende Veränderung des Bindegewebes, carcinomatös entarten und ohne vorherige „Absprengung", ohne „Lösung aus dem Verbande des Organismus" continuirlich in der Tiefe wuchern kann" [2]).

Auf dem letzteren Congress äusserte Gussenbauer seine Ansicht dahin, dass das Petersen'sche Verfahren verhältnissmässig grobe anatomische Verhältnisse erläutere, und dass es grundsätzlich verkehrt sei, sich erst ein Schema zu bilden und daran dann die Natur zu studiren. An derselben Discussion nahm v. Hansemann theil, und zwar hält er die Petersen'schen Wachsmodelle nicht für Schemata, sondern für naturgetreue Reconstructionen; ihm schliessen sich Israel und v. Kahlden an [3]).

Petersen hat die genauere Begründung der genannten Anschauungen in den Beiträgen der klinischen Chirurgie eingehend dargelegt [4]).

---

1) Petersen, Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft, 3, 1900.

2) Petersen, Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 1901. Beilage zum Centralbl. f. Chir., 1901, No. 29.

3) l. c.

4) Petersen, Beiträge der klinischen Chirurgie, Bd. 32, Heft 3.

Aus den kurzen Auseinandersetzungen geht hervor, dass Hauser zuerst mittelst der Reconstructionsmethode beim Cylinderepithelcarcinom des Magens und Dickdarms ein continuirliches Wachsthum präcise nachgewiesen, und später Petersen ebenfalls durch das Wachsmodell dasselbe Verhältniss für das Hautcarcinom weiter bestätigt hat. Der Letztere hat ferner durch Wachsmodelle überzeugend nachgewiesen, dass die Abschnürung erst später eintritt.

Nach den ausführlichen Arbeiten von Hauser und Petersen über das Magen- und Dickdarmcarcinom resp. Hautcarcinom könnte man wohl für Aufbau und Wachsthum der primären Carcinome anderer Organe ohne weiteres einen Analogieschluss ziehen; ob das Wachsthum der Metastasen ebenfalls ein continuirliches ist, blieb bis jetzt unbewiesen. So wurde ich von Herrrn Prof. v. Hansemann angeregt, kleine Metastasen verschiedener Krebse mittelst der Born'schen Plattenmodellirungsmethode zu reproduciren, um zu ergründen, wie die Krebsmetastase sich aufbaut und wie sie wächst [1]).

Indem ich über die genauere Technik des Born'schen Plattenverfahrens und einige wichtige technische Bemerkungen auf das Taschenbuch von Böhm und Oppel [2]) und den kurzen Bericht von Petersen [3]) verweise, möchte ich die Hauptpunkte des Verfahrens hier ganz kurz erläutern.

Das Stück, welches die Geschwulst enthält, wird zunächst in Schnittserien zerlegt, die Umrisse der Parenchyminseln der Schnitte werden entweder durch Projectionsapparat oder Zeichenocular in einer bestimmten Vergrösserung auf Papier resp. direct auf Wachsplatten aufgezeichnet, dann werden die Wachsplatten ausgeschnitten; dabei müssen die auf einzelnen Schnitten isolirten Epithelinseln provisorisch durch eine Verbindungsbrücke zusammengehalten werden. Hierauf werden die ausgeschnittenen Platten der Reihenfolge nach in geeigneter Anzahl aufeinandergeklebt; bleiben die Epithelinseln dauernd isolirt, so werden die erwähnten Verbindungsbrücken zuletzt entweder durch Draht ersetzt oder gefärbt in Contact gelassen. Endlich muss die Dicke der Wachstafeln dem Product der Schnittdicke und der Bildvergrösserung entsprechen.

Ich hatte von zahlreichen hanfkorn- bis erbsengrossen Lebermetastasen verschiedener Krebse Schnittserien gemacht, von denen aber bloss einige Metastasen zur Reconstruction geeignet waren. Denn bei den meisten Lebermetastasen, die ich untersuchte, war die alveoläre Structur sehr wenig ausgeprägt und die Gewebsarten waren so durcheinander gewirrt, dass man unter dem Zeichenapparat nicht mit genügender Schärfe unterscheiden konnte, was Parenchym und was Stroma war.

Es sind bisher 3 Wachsmodelle fertiggestellt, von denen das eine etwa eine Hälfte der erbsengrossen Lebermetastase eines Cylinderepithelcarcinoms des Magens bei 20 μ Schnitt und 70-facher Vergrösserung, und die anderen 2 ganz kleine Lebermetastasen eines Gallenblasencarcinoms bei 20 μ Schnitt und 120-facher Vergrösserung darstellen.

Auf Grund der bisherigen Erfahrungen, welche auf der plastischen Darstellung der Lebermetastasen der Carcinome beruhen, kann ich folgendes bemerken:

---

1) v. Hansemann, Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste, 1902, S. 204.

2) A. Böhm und A. Oppel, Taschenbuch der mikroskopischen Technik, 1900, S. 70 ff.

3) Petersen, Centralbl. f. allgemeine Pathologie und pathol. Anatomie, Bd. 13, No. 4.

Jede Schnittserie der Carcinommetastasen wies unter dem Mikroskop isolirte Parenchyminseln von verschiedener Gestalt auf, die zusammengesetzten Modelle aber zeigen, dass alle Parenchyminseln früher oder später in continuirlichem Zusammenhang stehen, so dass die Verbindungsbrücken schliesslich unnöthig werden. Die Epithelinseln, welche wir mikroskopisch sehr oft in der Peripherie der Metastasen als selbständige isolirte Epithelherde zu betrachten Gelegenheit haben, hängen beim Wachsmodell alle mit der Hauptmasse continuirlich zusammen. Ich habe bei der Reconstruction bisher keinen Epithelhaufen beobachtet, der eine wirklich isolirte Wucherung darstellt.

Wenn man die Schnitte ganz kleiner Lebermetastasen, wie z. B. einer hanfkorngrossen, mikroskopisch untersucht, so sieht man im Allgemeinen in der Umgebung solcher Metastase mehrere viel kleinere Epithelinseln, welche durch die Zone der fast normalen oder stark comprimirten, atrophischen Leberzellen abgetrennt erscheinen. Solche isolirte Epithelinseln, welche offenbar auf den Schnitten in der Nähe der Wachsthumsgrenze abgetrennt gelegen sind, hängen entweder irgendwo mit der Hauptmetastase zusammen oder sie stehen nirgends in Contact, was sich manchmal schon mikroskopisch oder erst durch Plattenverfahren nachweisen lässt. In letzterem Fall, wo solche Epithelinseln keine directe Verbindung mit jener Hauptmetastase finden, sollen sie als eine Metastase des Primärcarcinoms oder als eine Nebenmetastase angenommen werden. Wenn aber die Zwischenzone der Leberzellen solcher Metastase gegen die Hauptmetastase durch Druckatrophie vollkommen verschwunden ist und sie in der nächsten Nähe nur durch Bindegewebe getrennt zum Vorschein kommt, so liegt die Gefahr nahe, jene Epithelinseln als einen selbständigen, echt alveolären Epithelhaufen in der Wachsthumsgrenze zu betrachten; in solchem Falle müsste man für eine sichere Entscheidung die gegenseitige Beziehung der einzelnen Carcinomherde genau in Betracht ziehen.

Der Begriff des discontinuirlichen, multicentrischen Wachsthums (nicht Genese), wie er von Hauser[1]), Unna[2]) und Petersen[3]) für das Primärcarcinom ausgebildet wurde, passt nicht in gleicher Weise für die Metastasen. Man kann hier nur insofern von discontinuirlichem, multicentrischem Wachsthum sprechen, als Metastasen durch Vereinigung ursprünglich getrennter oder secundär abgeschnürter Herde sich vergrössern können. In meinen reconstruirten Fällen kam eine solche Vereinigung deshalb nicht zur Beobachtung, weil möglichst einheitliche Metastasen zur Reconstruction ausgewählt wurden. Auf diese Vereinigung ursprünglich getrennter und secundär abgeschnürter Herde beabsichtige ich bei meiner nächsten Arbeit näher einzugehen.

Das weitere Wachsthum kleiner Carcinommetastasen erfolgt also durch die continuirliche Epithelwucherung in der Peripherie und durch Verschmelzung kleinerer Metastasen der nächsten Umgebung.

Nun möchte ich die wichtigsten Ergebnisse meiner Arbeit kurz zusammenfassen:

1) Die Reconstructionsmethode giebt ein recht klares, naturgetreues Bild, wie man es durch einfach mikroskopische Betrachtung der Serienschnitte nicht erhalten dürfte.

2) Die Parenchyminseln kleiner Lebermetastasen stellen im Wachs-

---

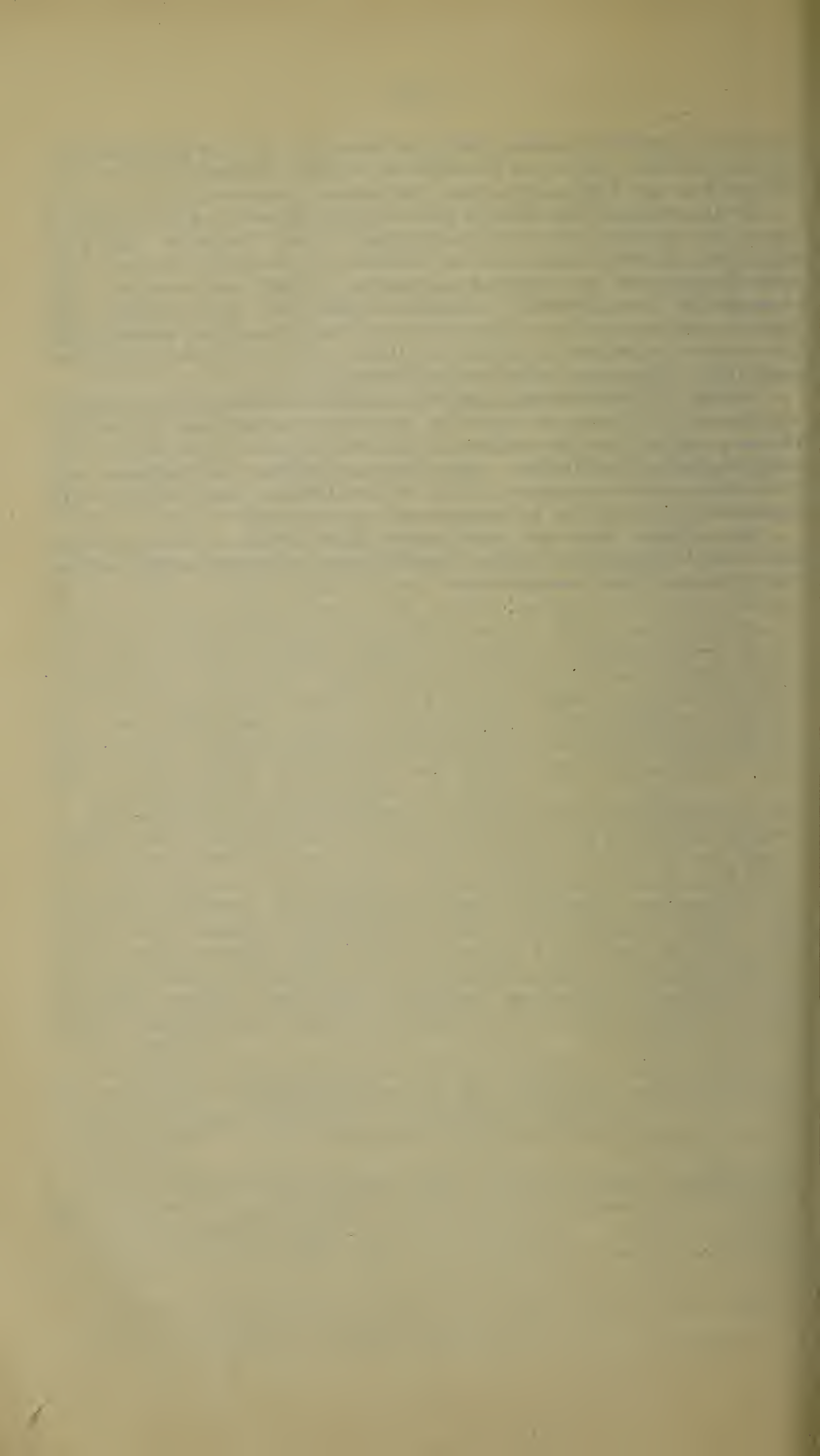
1) Hauser, Zur Histogenese des Krebses. Virchow's Archiv, Bd. 138, S. 486 ff.
2) Unna, Histopathologie der Hautkrankheiten, S. 674.
3) Petersen, Beiträge zur klinischen Chirurgie, Bd. 32, Heft 3, S. 575, 581 etc.

modell eine durchaus zusammenhängende Masse dar, d. h. die Epithelhaufen, die auf Schnitten rings von Bindegewebe umgeben erscheinen, hängen in Wirklichkeit alle continuirlich ohne Abschnürung zusammen.

3) Das weitere Wachsthum kleiner Lebermetastasen erfolgt wesentlich durch die continuirliche Epithelwucherung in der Peripherie und Verschmelzung kleinerer Metastasen der nächsten Umgebung; in letzterem Fall entsteht gleich vor der Zusammenschmelzung ein Bild, das manchmal eine abgeschnürte Parenchyminsel vortäuschen kann. In meinen Fällen also kam das discontinuirliche Wachsthum, d. h. die Vereinigung ursprünglich getrennter oder secundär abgeschnürter Herde wegen der Auswahl möglichst einheitlicher Metastasen nicht zur Beobachtung.

4) Ich bin der Meinung, dass die genannten Verhältnisse der Lebermetastasen der Carcinome auch für die Carcinommetastasen in anderen Organen gelten. Die Metastasen in anderen Organen scheinen mir der morphologischen Verhältnisse wegen für das Studium des Aufbaues und Wachsthums viel ungeeigneter; dies ist der Grund, weshalb ich für die Modellirung zunächst die Lebermetastasen gewählt habe.

Zum Schluss kann ich nicht umhin, Herrn Prof. v. Hansemann für seine Anregung und gütige Unterstützung bei dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.



Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 11082